

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : A61K 9/20		A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/57853
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 5. Oktober 2000 (05.10.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE00/01028		(81) Bestimmungsstaaten: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 31. März 2000 (31.03.00)			
(30) Prioritätsdaten: 199 16 383.9 31. März 1999 (31.03.99) DE			
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERING AG [DE/DE]; Müllerstrasse 170-178, D-13353 Berlin (DE).			
(72) Erfinder; und			
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HÜLSMANN, Stefan [DE/DE]; Saarbrückerstrasse 29, D-10405 Berlin (DE). BACKENSFELD, Thomas [DE/DE]; Eddastrasse 39, D-13127 Berlin (DE).		Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>	
(74) Anwalt: SCHUBERT, Klemens; Joachimstrasse 9, D-10119 Berlin-Mitte (DE).			
(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING AN EXTRUSION ADDITIVE			
(54) Bezeichnung: PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNG MIT EINEM EXTRUSIONSZUSATZSTOFF			
(57) Abstract Disclosed are pharmaceutical compositions which can be obtained by mixing and mutually melt extruding at least one active substance with at least one extrusion additive from the group of polyalcohols that are esterified with fatty acids.			
(57) Zusammenfassung Beschrieben sind pharmazeutische Zusammensetzungen, erhältlich durch Mischen mindestens eines Wirkstoffes mit mindestens einem Extrusionszusatzstoff aus der Gruppe der mit Fettsäuren veresterten Polyalkohole und gemeinsamer Schmelzextrusion.			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

**Pharmazeutische Zusammensetzung mit einem
Extrusionszusatzstoff**

5 Die vorliegende Erfindung betrifft pharmazeutische Zusammensetzungen, erhältlich durch Mischen mindestens eines Wirkstoffes mit mindestens einem Extrusionszusatzstoff aus der Gruppe der mit Fettsäuren veresterten Polyalkohole und gemeinsamer Schmelzextrusion.

10

Die Schmelzextrusion ist ein für die Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen bekanntes Verfahren. Dabei werden im Stand der Technik für die verschiedenen Anwendungsgebiete sehr unterschiedliche Hilfsstoffe eingesetzt.

15

Das Schmelzextrusionsverfahren ist an sich universell einsetzbar, wobei einerseits Vormischungen, welche dann zu den gewünschten Arzneiformen weiterverarbeitet werden, hergestellt werden können oder direkt durch anschließende oder gleichzeitige Formgebung die gewünschten Arzneiformen erhältlich sind.

20

In der WO-9625151 wird die Verwendung von niedrig substituierten wasserunlöslichen Hydroxypropylmethylcellulosen als Zusatzstoff bei der Schmelzextrusion beschrieben, wodurch die Wirkstofffreisetzung gezielt eingestellt werden kann.

25

30 So beschreibt die DE-OS-4418837 ein Schmelzextrusionsverfahren, welches lediglich für niedrigschmelzende pharmazeutische Wirkstoffe geeignet ist. Nach diesem Verfahren werden direkt tablettierbare Granulate erhalten, welche dann zu den gewünschten Arzneiformen weiterverarbeitet werden.

35

In der WO-9629061 wird ein Schmelzextrusionsverfahren für hochschmelzende, ionische pharmazeutische Wirkstoffe beschrieben, bei welchem die Wirkstoffe in ihrer nichtionischen Form zusammen mit einem Polymer und einem Salz
5 schmelzextrudiert werden.

Ferner wird in der DE-OS-19531277 die Verwendung von Lipiden bei der Herstellung von festen Arzneiformen nach dem Schmelzextrusionsverfahren beschrieben. Hierbei verhindert der Zusatz der Lipide das Kleben der Mischung
10 während der Schmelzextrusion und der sich anschließenden Formkalandrierung.

Die bekannten Verfahren und Zubereitungen weisen u. a. den Nachteil auf, daß nahezu für jeden Wirkstoff ein geeignetes oder optimales Extrusionsverfahren geschaffen werden muß. Dabei ist beispielsweise zu beachten, welchen Schmelzpunkt der Wirkstoff aufweist oder ob er in ionischer Form vorliegt.
15

Um eine ausreichende Freisetzung und "content uniformity" von niedrig dosierten und schlecht wasserlöslichen Wirkstoffen zu erzielen, kann eine Mikronisierung vorgenommen werden. Mikronisierte Arzneistoffe weisen jedoch erhebliche Nachteile auf. Neben der starken Staubbildung und der damit verbundenen Belastung für das Personal sind vor allem ein schwieriges Handling aufgrund von Luftadsorption und relativ niedrigen Dichten zu nennen. Außerdem zeigen mikronisierte Arzneistoffe auch oft die Tendenz zur Aggregation. Zudem ist die Mikronisierung mit hohen Kosten verbunden (Geräte, eigene Gebäude).
20
25
30

Ein weiteres Verfahren nach dem Stand der Technik beinhaltet die Verwendung von organischen Lösungsmitteln, wobei die Arzneistofflösung auf die verwendeten Hilfsstoffe aufgesprüht wird. Diese hat den Nachteil, daß die erforder-
35

derliche Trocknung zu einer thermischen Belastung der Wirkstoffe führt. Auch sind nachteilige ökologische Folgen bei der Verwendung organischer Lösemittel gegeben.

- 5 Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher eine pharmazeutische Zusammensetzung zu schaffen, welche die Nachteile des Standes der Technik überwindet.

10 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher eine pharmazeutische Zusammensetzung, erhältlich durch Mischen mindestens eines Wirkstoffes mit mindestens einem Extrusionszusatzstoff aus der Gruppe der mit Fettsäuren veresterten Polyalkohole und gemeinsamer Schmelzextrusion.

- 15 Erfindungsgemäß bevorzugt ist es, daß der Extrusionszusatzstoff ein Zuckerfettsäureester, Polyethylenglycolfettsäureester oder ein Glycerolfettsäureester ist.

20 Dabei ist es ferner bevorzugt, daß die Polyalkohole Diole, Glykole, Glycerin, Mono-, Di- oder Oligosaccharide, Zuckeralkohole, Sorbit, Inosit, Pentaerythrit, Trimethylolpropan oder polymere Verbindungen mit mehreren Hydroxygruppen, Polyalkylenglykole, Polyethylenglykole, Polyether- und Polyesterpolyole sind und daß die Fettsäuren 1 bis 31 Kohlenstoffatome aufweisen und unverzweigt und/oder verzweigt und/oder gesättigt und/oder ungesättigt sind.

30 Erfindungsgemäß bevorzugt sind ferner pharmazeutische Zusammensetzungen, in denen als weiterer Hilfsstoff Polyvinylpyrrolidon, Polyethylenglycol oder Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymer oder eine Mischung aus den genannten Stoffen enthalten ist.

35 Die Extrusionzusatzstoffe weisen einen geringen Schmelzpunkt auf und/oder erniedrigen den Schmelzpunkt deren Mi-

5 schung mit dem Wirkstoff derart, daß während der Extrusion die Mischung nicht zusätzlich erwärmt werden muß, sondern daß vielmehr der Preßdruck im Extruder zu der notwendigen Temperaturerhöhung ausreicht. Es ist daher bevorzugt, daß man die Schmelzextrusion ohne zusätzliche Zufuhr von Wärme durchführt.

10 Die Herstellung der Extrusionszusatzstoffe ist an sich bekannt. Sie sind durch Veresterung von Fettsäuren mit Polyalkoholen nach an sich bekannten Verfahren erhältlich.

15 Zur Veresterung geeignete Fettsäuren sind insbesondere gesättigte, unverzweigte Fettsäuren, wie Ameisen-, Essig-, Propion-, Butter-, Valerian-, Capron-, Önanth-, Capryl-, Pelargon-, Caprin-, Undecan-, Laurin-, Tridecan-, Myristin-, Pentadecan-, Palmitin-, Margaritin-, Stearin-, Nonadecan-, Arachin-, Behen-, Lignocerin-, Cero-
20 tin-, Melissinsäure oder gesättigte, verzweigte Fettsäuren, wie Isobutter-, Isovalerian-, Tubercolostearinsäure oder ungesättigte, unverzweigte Fettsäuren, wie Acryl-, Croton-, Palmitolein-, Öl-, Eruca-, Sorbin-, Linol-, Linolen-, Elaeostearin-, Arachidon-, Clupanodon-, Docosahe-
25 xaensäure.

25 Zur Veresterung geeignete Polyole sind organische Verbindungen, die mindestens zwei alkoholische Hydroxy-Gruppen im Molekül enthalten, wie Diole, Glykole, Glycerin, Mono-, Di- oder Oligosaccharide, wie Glucose, Galactose,
30 Mannose, Fructose, Arabinose, Xylose, Ribose, 2-Desoxyribose, Cellobiose, Maltose, Lactose, Saccharose, Gentiobiose, Melibiose, Trehalose, Turanose, Stachyose, Acarbose, Zuckeralkohole, wie beispielsweise Sorbit und Inosit, Pentaerythrit, Trimethylolpropan oder polymere
35 Verbindungen, wie Polyalkylenglykole, Polyethylenglykole, Polyether- und Polyesterpolyole.

Gegenstand der Erfindung sind pharmazeutische Zusammensetzungen mit nahezu beliebigen Wirkstoffen. Geeignete Wirkstoffe sind beispielsweise:

5

Acebutolol, Acetylcystein, Acetylsalicylsäure, Aciclovir, Alprazolam, Albumin, Alfacalcidol, Allantoin, Allopurinol, Ambroxol, Amikacin, Amilorid, Aminoessigsäure, Amiodaron, Amitriptylin, Amlodipin, Amoxicillin, Ampicillin, 10 Ascorbinsäure, Aspartam, Astemizol, Atenolol, Beclomethason, Benserazid, Benzalkoniumhydroxid, Benzocain, Benzoesäure, Betamethason, Bezafibrat, Biotin, Biperiden, Bisoprolol, Bromazepam, Bromhexin, Bromocriptin, Budesonid, Bufexamac, Buflomedil, Buspiron, Coffein, Campher, Captopril, Carbamazepin, Carbidopa, Carboplatin, Cefachlor, 15 Cefalexin, Cefadroxil, Cefazolin, Cefixim, Cefotaxim, Ceftazidim, Ceftriaxon, Cefuroxim Axetil, Chloramphenicol, Chlorhexidine, Chlorpheniramine, Chiortalidon, Cholin, Ciclosporin, Cilastatin, Cimetidin, Ciprofloxacin, Cisaprid, Cisplatin, Clarithromycin, Clavulansäure, Clo- 20 mibramin, Clonazepam, Clonidin, Clotrimazol, Clozapin, Codein, Colestyramin, Cromoglicinsäure, Cyanocobalamin, Cyproterone, Desogestrel, Dexamethason, Dexpanthenol, Dextromethorphan, Dextropropoxiphen, Diazepam, Diclofenac, Digoxin, Dihydrocodein, Dihydroergotamin, Diltiazem, 25 Diphenhydramin, Dipyridamol, Dipyrone, Disopyramid, Domperidon, Dopamin, Enalapril, Ephedrin, Epinephrin, Ergocalciferol, Ergotamin, Erythromycin, Estradiol, Ethinylestradiol, Etoposid, Eucalyptus Globulus, Famotidin, Felodipin, Fenofibrat, Fenoterol, Fentanyl, Flavinmononucle- 30 otid, Fluconazol, Flunarizin, Fluorouracil, Fluoxetin, Flurbiprofen, Furosemid, Gemfibrozil, Gentamicin, Ginkgo Biloba, Glibendamid, Glipizid, Glycyrrhiza Glabra, Guai-fenesin, Haloperidol, Heparin, Hyaluronsäure, Hydrochlorothiazide, Hydrocodon, Hydrocortison, Hydromorphon, 35 Ipratropiumhydroxid, Ibuprofen, Imipenem, Indomethacin,

- Iohexol, Iopamidol, Isosorbiddinitrat, Isosorbidmononitrat, Isotretinoin, Ketotifen, Ketoconazol, Ketoprofen, Ketorolac, Labetalol, Lactulose, Lecithin, Levocarnitin, Levodopa, Levoglutamid, Levonorgestrel, Levothyroxin, Lidocain, Lipase, Lisinopril, Loperamid, Lorazepam, Lovastatin, Medroxyprogesteron, Menthhol, Methotrexat, Methyldopa, Methylprednisolon, Metoclopramid, Metoprolol, Miconazol, Midazolam, Minocyclin, Minoxidil, Misoprostol, Morphin, Multivitamine und Mineralien, Nystatin, N-Methylephedrin, Naftidrofuril, Naproxen, Neomycin, Nicardipin, Nicergoline, Nicotinamid, Nicotin, Nicotinsäure, Nifedipin, Nimodipin, Nitrendipin, Nizatidin, Norethisteron, Norfloxacin, Norgestrel, Nortriptylin, Ofloxacin, Omeprazol, Ondansetron, Pancreatin, Panthenol, Pantothen-säure, Paracetamol, Penicillin G, Penicillin V, Phenobarbital, Pentoxifylline, Phenylephrin, Phenylpropanolamin, Phenytoin, Piroxicam, Polymyxin B, Povidone-Iod, Pravastatin, Prazosin, Prednisolon, Propafenon, Propranolol, Pseudoephedrin, Pyridoxin, Quinidin, Ramipril, Ranitidin, Reserpin, Retinol, Riboflavin, Rifampicin, Rutosid, Saccharin, Salbutamol, Salcatonin, Salicylsäure, Selegilin, Simvastatin, Somatropin, Sotalol, Spironolacton, Sucralfat, Sulbactam, Sulfamethoxazol, Sulpirid, Tamoxifen, Tegafur, Teprenon, Terazosin, Terbutalin. Terfenadin, Theophyllin, Thiamin, Ticlopidin, Timolol, Tranexamsäure, Tretinoin, Triamcinolonacetonid, Triamteren, Trimethoprim, Troxerutin, Uracil, Valproinsäure, Vancomycin, Verapamil, Vitamin E, Volinsäure, Zidovudin.
- Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen sind feste Dispersionen, welche per se eine Reihe von Vorteilen aufweisen. Derartige feste Dispersionen sind zeigen beispielsweise ein verbessertes Auflösungsverhalten, was insbesondere bei in wäßrigen Medien schwer löslichen Wirkstoffen von Vorteil ist.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen weisen eine Reihe von Vorteilen auf. Die Zusammensetzung besitzt eine hohe Homogenität, insbesondere auch für niedrig dosierte Wirkstoffe, deren Gehalt beispielsweise weniger als 0,025 % bezogen auf die Einzeldosis beträgt. Dies ist insbesondere für niedrig dosierte Hormonpräparate von großer Bedeutung.

Die Wirkstoffe in den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen weisen ferner eine hohe „content uniformity“ auf, d. h. die Abweichung des Gehalts der Einzeldosis schwankt nur innerhalb geringer Grenzen. Auch dies ist insbesondere für niedrig dosierte Wirkstoffe ein großer Vorteil. Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen erfüllen die von den Pharmakopöen (USP, Ph. Eur.) geforderten Grenzwerte.

Ein weiterer Vorteil der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen ist es, daß die Lösungsgeschwindigkeit in Wasser schwer löslicher Wirkstoffe wesentlich verbessert ist und eine homogene Verteilung des Arzneistoffs erreicht wird, ohne die Wirkstoffe im Vorfeld zu behandeln.

Die beschriebene Erfindung stellt somit als eine Alternative z.B. zur Mikronisierung dar, wobei die Schmelzextrusion an sie gestellte Aufgaben - Verbesserung der Lösungsgeschwindigkeit und Erreichen einer "content uniformity" - wirtschaftlich in einem Schritt löst.

Ein weiterer Vorteil der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen ist, daß die Lösungsgeschwindigkeit schwer löslicher Wirkstoffe wesentlich verbessert ist. Somit können auch derartige Wirkstoffe in eine Zubereitung eingebracht werden, welche den Wirkstoff rasch

und nahezu vollständig innerhalb kurzer Zeit wieder freisetzt.

5 Es ist ferner von Vorteil, wenn die zu extrudierende Mischung bereits Hilfsstoffe enthält, die später als Tablettierhilfsstoffe nicht mehr zugesetzt werden müssen. Derartige extrudierte Massen können dann beispielsweise mit einer geringeren als der sonst üblichen Anzahl von
10 Tablettierhilfsstoffen zu Tabletten weiterverarbeitet werden (z. B. Verzicht auf Schmiermittel).

Besonders vorteilhaft ist es ferner, daß auch thermolabile Wirkstoffe zu den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen verarbeitbar sind. Da die Extrusionszusatzstoff
15 Zusatzstoff niedrig schmelzen, kann bei geeigneter Wahl der Zusatzstoffe oft auf eine Erwärmung von außen verzichtet werden. In jedem Falle kann aber bei niedrigen Temperaturen, beispielsweise 40 bis 60 °C gearbeitet werden.

20 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen in dem man mindestens einen Wirkstoffes mit mindestens einem Extrusionszusatzstoff aus der Gruppe der mit Fettsäuren veresterten Polyalkohole mischt und die so
25 erhaltene Mischung anschließend einer gemeinsamen Schmelzextrusion unterwirft.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist es, daß man die Schmelzextrusion ohne Zufuhr von Wärme durchführt.

30 Der Menge der zugesetzten Extrusionszusatzstoffe ist an sich beliebig. Die für den jeweiligen Wirkstoff optimale Menge ist für den Fachmann mit wenigen Versuchen leicht zu ermitteln. Die Extrusionszusatzstoffe haben keine
35 negativen Auswirkungen auf die Haltbarkeit der mit ihnen hergestellten Zusammensetzungen, Zubereitungen und Arz-

neimittel. Die Extrusionszusatzstoffe sind auch gut verträglich, da deren Abbau im Körper (Esterspaltung) zu nicht toxischen, sondern im allgemeinen zu physiologischen Stoffen führt.

5

Die erfindungsgemäß erhältlichen pharmazeutischen Zusammensetzungen können direkt als Arzneimittel dienen. Dabei kann es gegebenenfalls erforderlich sein, der Mischung aus der Wirkstoffe oder den Wirkstoffen mit dem oder den Extrusionszusatzstoffen weitere pharmazeutisch verträgliche Hilfs- und Zusatzstoffe zuzusetzen und diese Mischung dann der Schmelzextrusion zu unterwerfen. Dabei können beispielsweise auch Formkalander verwendet werden, um die gewünschten Arzneimittel zu erhalten.

15

Derartige Arzneimittel können erfindungsgemäß aber auch derart hergestellt werden, daß man weiterhin die extrudierte Mischung mahlt und mit weiteren pharmazeutisch verträglichen Hilfs- und Zusatzstoffen zu Arzneimitteln weiterverarbeitet.

20

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit auch Arzneimittel, enthaltend eine erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung zusammen mit weiteren pharmazeutisch verträglichen Hilfs- und Zusatzstoffen.

25

Ein weitere Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ferner die Verwendung von mit Fettsäuren veresterten Polyalkoholen als Extrusionszusatzstoff zur Herstellung von erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen.

30

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung:

Beispiel 1:

35 Verbesserung der Lösungsgeschwindigkeit

10

Zusammensetzung eines Schmelzextrudates:

- 10% 17- β -Estradiol (nicht mikronisiert)
- 50% PVP
- 5 40% Saccharose-monopalmitat

Die Bestandteile werden gemischt. Diese Mischung wird einer Schmelzextrusion in einem Schneckenextruder mit einer Einlochdüse bei einer Extrusionstemperatur von 60°C und
10 einer Schneckendrehzahl von 50Upm unterzogen.

Die Lösungsgeschwindigkeit wird mittels Dissolutiontests (gemäß USP Apparatur II) in 900ml 0,1N Salzsäure bei 37°C über einen Zeitraum von 60min bestimmt (Drehzahl 100Upm)
15 und mit der des reinen Wirkstoffs und einer physikalischen Mischung verglichen (Fig. 1).

Die Bestimmung des Gehalts an 17- β -Estradiol erfolgt per HPLC. Die Detektion erfolgt photometrisch bei einer Wellenlänge von 242 nm.
20

Beispiel 2:

Zusammensetzung eines Schmelzextrudates:

- 25 10% 17- β -Estradiol (nicht mikronisiert)
- 50% Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymer
- 40% Mischung aus PEG-estern und Glycerolestern

30 Extrusionstemperatur: 50°C; Schneckendrehzahl: 50 Upm

Beispiel 3:

Zusammensetzung eines Schmelzextrudates:

- 35 30% 17- β -Estradiol (nicht mikronisiert)
- 30% PEG 6000

11

40% Saccharosemono- und distearat

Extrusionstemperatur: 60°C; Schneckendrehzahl: 50 Upm

5

Beispiel 4:

Verbesserung der Lösungsgeschwindigkeit einer applizierbaren Einzeldosis

10

Zusammensetzung eines Schmelzextrudates:

30% 17- β -Estradiol (nicht mikronisiert)

30% PVP

40% Saccharose-monopalmitat

15

Extrusionstemperatur: 60°C; Schneckendrehzahl: 50 Upm

Das erkaltete Schmelzextrudat wird zerkleinert und in einem Mischer mit Tablettierhilfsstoffen gemischt.

20

Zusammensetzung einer Pulverpreßmasse:

8,3 % Schmelzextrudat mit 17- β -Estradiol

45,6 % mikrokristalline Cellulose

45,6 % Maisstärke

25

0,5 % Magnesiumstearat

Es werden 80mg Tabletten mit einer Wirkstoffdosis von 2mg auf einer Tablettenpresse hergestellt.

30

Die Freisetzungsgeschwindigkeit wird gemäß USP23-Monographie für Estradiol-Tabletten bestimmt (Fig. 2).

Die Gehaltsbestimmung der Proben erfolgt per HPLC mit einer photometrischen Detektion bei 242 nm.

35

Die Anforderungen des Arzneibuchs an Estradiol-Tabletten hinsichtlich der Freisetzung werden erfüllt.

Beispiel 5:

Verwendung eines Schmiermittels als Extrusionszusatzstoff

Zusammensetzung eines Schmelzextrudates:

30% 17- β -Estradiol (nicht mikronisiert)

30% PVP

40% Glycerol-tribehenat

Extrusionstemperatur: 60°C; Schneckendrehzahl: 50 Upm

Bei einer anschließenden Tablettierung ist die Zugabe eines Schmiermittels nicht mehr notwendig.

Beispiel 6:

Erreichen einer homogenen Verteilung eines Arzneistoffes in einem Träger ("content uniformity")

Zusammensetzung eines Schmelzextrudates:

10% Ethinylestradiol (nicht mikronisiert)

50% PVP

40% Saccharose-monopalmitat

Extrusionstemperatur: 60°C; Schneckendrehzahl: 200 Upm

Die Untersuchung auf "content uniformity" wird gemäß USP23 durchgeführt. Es werden Tabletten bzw. feste Dispersionen mit einer Dosierung von jeweils 20µg untersucht. Die Prüfung auf "content uniformity" erfolgt mittels HPLC mit einer fluorimetrischen Detektion (Excλ=281nm; Emλ=305nm).

13

Die Ergebnisse entsprechen den Anforderungen der USP. Der Variationskoeffizient bei der Prüfung auf "content uniformity" liegt deutlich unter den geforderten 6%.

5

Patentansprüche

- 5 1. Pharmazeutische Zusammensetzung, erhältlich durch Mischen mindestens eines Wirkstoffes mit mindestens einem Extrusionszusatzstoff aus der Gruppe der mit Fettsäuren veresterten Polyalkohole und gemeinsamer Schmelzextrusion.
- 10 2. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Extrusionszusatzstoff ein Zuckerfettsäureester, Polyethylenglycolfettsäureester oder ein Glycerolfettsäureester ist.
- 15 3. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Polyalkohole Diole, Glykole, Glycerin, Mono-, Di- oder Oligosaccharide, Zuckeralkohole, Sorbit, Inosit, Pentaerythrit, Trimethylolpropan oder polymere Verbindungen mit mehreren Hydroxygruppen, Polyalkylenglykole, Polyethylenglykole, Polyether- und Polyesterpolyole sind.
- 20 4. Pharmazeutische Zusammensetzungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Fettsäuren 1 bis 31 Kohlenstoffatome aufweisen und unverzweigt und/oder verzweigt und/oder gesättigt und/oder ungesättigt sind.
- 25 5. Pharmazeutische Zusammensetzung nach mindestens einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß als weiterer Hilfsstoff Polyvinylpyrrolidon, Polyethylenglycol oder Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymer oder eine Mischung aus den genannten Stoffen enthalten ist.
- 30
- 35

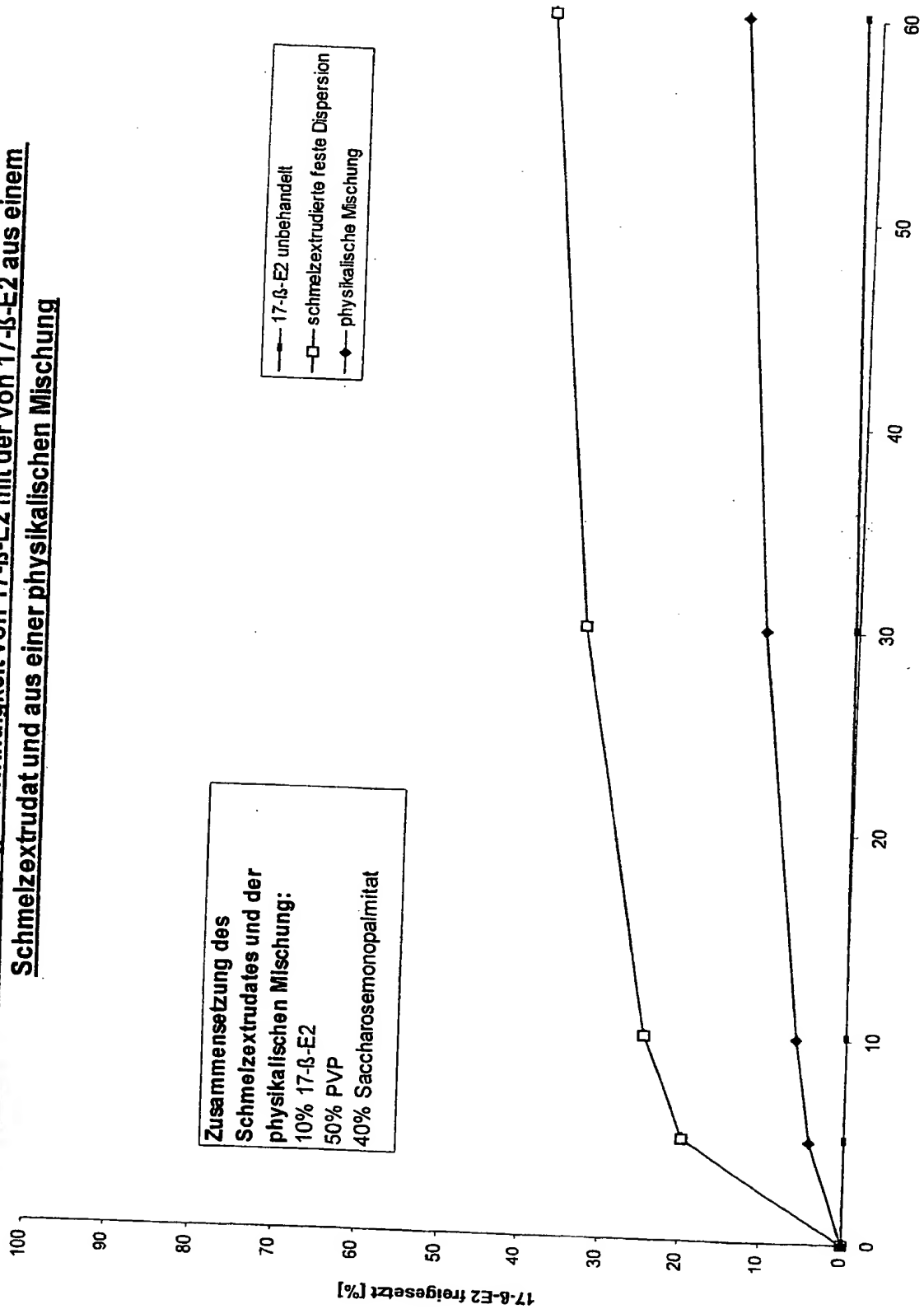
6. Pharmazeutische Zusammensetzung nach mindestens einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man die Schmelzextrusion ohne zusätzliche Zufuhr von Wärme durchführt.
7. Pharmazeutische Zusammensetzung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6, erhältlich durch Mischen von 17- β -Estradiol, Polyvinylpyrrolidon und Saccharose-monopalmitat und gemeinsamer Schmelzextrusion bei 60 °C.
8. Pharmazeutische Zusammensetzung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6, erhältlich durch Mischen von 17- β -Estradiol, Polyvinylpyrrolidon und Glycerol-tribehenat und gemeinsamer Schmelzextrusion bei 60 °C.
9. Pharmazeutische Zusammensetzung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6, erhältlich durch Mischen von Ethinylestradiol, Polyvinylpyrrolidon und Saccharose-monopalmitat und gemeinsamer Schmelzextrusion bei 60 °C.
10. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen in dem man mindestens einen Wirkstoffes mit mindestens einem Extrusionszusatzstoff aus der Gruppe der mit Fettsäuren veresterten Polyalkohole mischt und die so erhaltene Mischung anschließend einer gemeinsamen Schmelzextrusion unterwirft.
11. Verfahren gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß man die Schmelzextrusion ohne Zufuhr von Wärme durchführt.
12. Verfahren gemäß Anspruch 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, daß man weiterhin die extrudierte Mischung

mahlt und mit weiteren pharmazeutisch verträglichen Hilfs- und Zusatzstoffen zu Arzneimitteln weiterverarbeitet.

- 5 13. Arzneimittel, enthaltend eine pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1 zusammen mit weiteren pharmazeutisch verträglichen Hilfs- und Zusatzstoffen.
- 10 14. Verwendung von mit Fettsäuren veresterten Polyalkoholen als Extrusionszusatzstoff zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen.

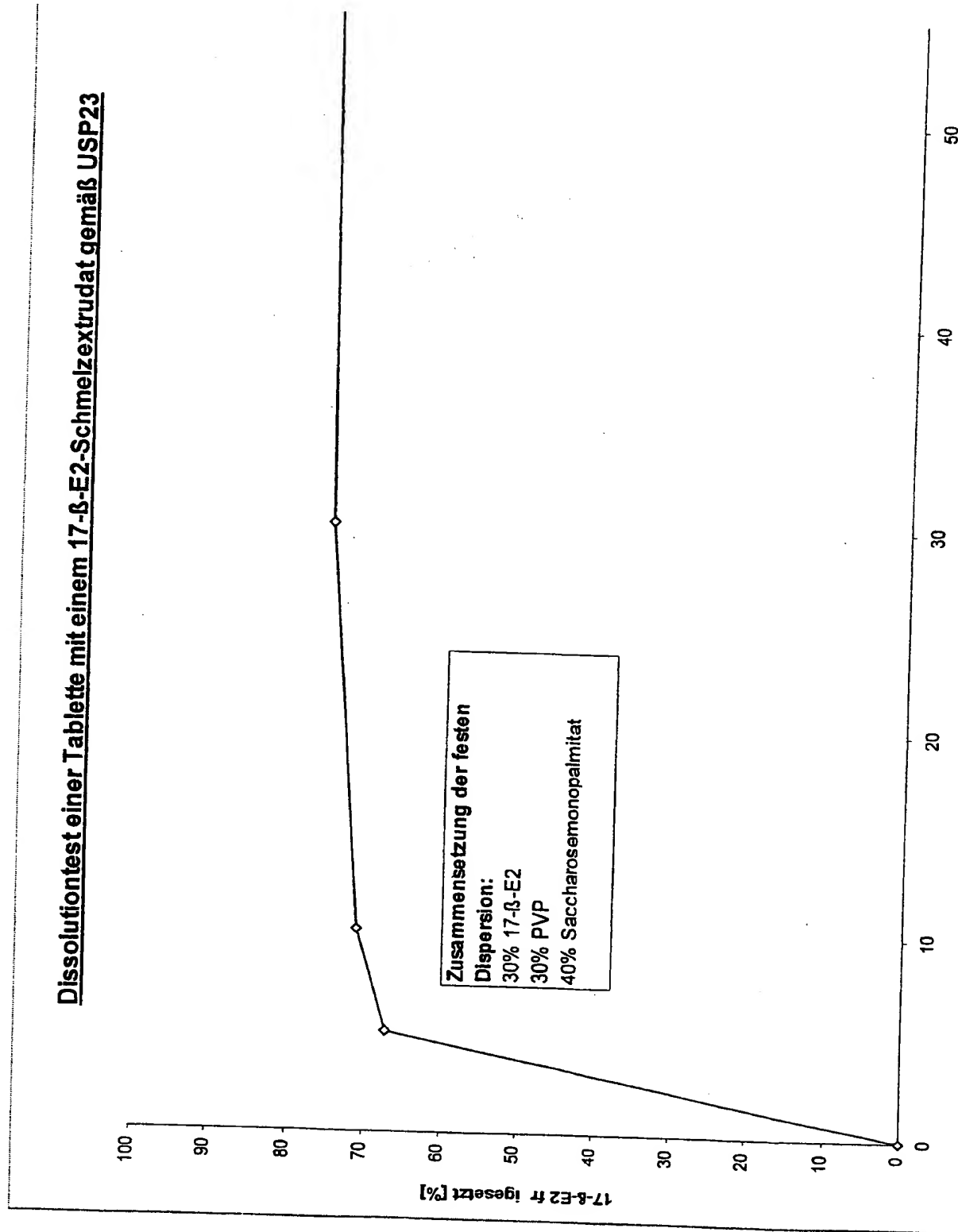
Fig. 1

Vergleich der Lösungsgeschwindigkeit von 17- β -E2 mit der von 17- β -E2 aus einem Schmelzextrudat und aus einer physikalischen Mischung



THIS PAGE BLANK (USPTO)

Fig. 2



THIS PAGE BLANK (USPTO)

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
5. Oktober 2000 (05.10.2000)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 00/57853 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 9/20**

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/DE00/01028**

(22) Internationales Anmeldedatum:
31. März 2000 (31.03.2000)

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(30) Angaben zur Priorität:
199 16 383.9 31. März 1999 (31.03.1999) **DE**

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **SCHERING AG** [DE/DE]; Müllerstrasse 170-178,
D-13353 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **HÜLSMANN, Stefan**
[DE/DE]; Saarbrückerstrasse 29, D-10405 Berlin (DE).
BACKENSFELD, Thomas [DE/DE]; Eddastrasse 39,
D-13127 Berlin (DE).

(74) Anwalt: **SCHUBERT, Klemens**; Joachimstrasse 9,
D-10119 Berlin-Mitte (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ,
DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ,
PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT,
TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasis-
ches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— *Mit internationalem Recherchenbericht.*

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 22. Februar 2001

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.*

(54) Title: **PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING AN EXTRUSION ADDITIVE**

(54) Bezeichnung: **PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNG MIT EINEM EXTRUSIONSZUSATZSTOFF**

(57) Abstract: Disclosed are pharmaceutical compositions which can be obtained by mixing and mutually melt extruding at least one active substance with at least one extrusion additive from the group of polyalcohols that are esterified with fatty acids.

(57) Zusammenfassung: Beschrieben sind pharmazeutische Zusammensetzungen, erhältlich durch Mischen mindestens eines Wirkstoffes mit mindestens einem Extrusionszusatzstoff aus der Gruppe der mit Fettsäuren veresterten Polyalkohole und gemeinsamer Schmelzextrusion.

WO 00/57853 A3

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 00/01028

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 618 560 A (BAR-SHALOM DANIEL ET AL) 8 April 1997 (1997-04-08) column 15; example 4	1-5, 10-14
E	DE 199 13 606 A (BASF AG) 28 September 2000 (2000-09-28) column 1, line 52 -column 2, line 37	1-6, 10-14
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 199618 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A96, AN 1996-175670 XP002153273 & JP 08 053357 A (FUJI KAGAKU KOGYO KK), 27 February 1996 (1996-02-27) abstract	1-4, 6, 10-14

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 November 2000

Date of mailing of the international search report

30/11/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Boulois, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 00/01028

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 95 22319 A (ABBOTT LAB) 24 August 1995 (1995-08-24) page 7 -page 8; example 1 ---	1-6, 10-14
X	DE 197 05 538 C (GOEDECKE AG) 27 August 1998 (1998-08-27) column 4; example 2 ---	1-4, 6, 10-14
X	WO 93 11749 A (WARNER LAMBERT CO) 24 June 1993 (1993-06-24) page 8 -page 9; example 1 ---	1-6, 10-14
X	WO 86 00802 A (ZETACHRON INC) 13 February 1986 (1986-02-13) page 16; example 3 ---	1-6, 10-14
T	HULSMANN S. ET AL: "Melt extrusion. An alternative method for enhancing the dissolution rate of 17.beta.estradiol hemihydrate" EUR. J. OF PHARM. AND BIOPHARM., vol. 49, no. 3, 2000, pages 237-242, XP000965152 the whole document -----	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 00/01028

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5618560 A	08-04-1997	AT 82138 T AU 3432689 A CN 1037835 A DE 68903499 D DE 68903499 T DK 230990 A WO 8909066 A EP 0406315 A JP 7074163 B	15-11-1992 16-10-1989 13-12-1989 17-12-1992 03-06-1993 24-09-1990 05-10-1989 09-01-1991 09-08-1995
DE 19913606 A	28-09-2000	WO 0057855 A	05-10-2000
JP 8053357 A	27-02-1996	NONE	
WO 9522319 A	24-08-1995	EP 0744941 A JP 9509176 T US 6063313 A	04-12-1996 16-09-1997 16-05-2000
DE 19705538 C	27-08-1998	AU 6619298 A WO 9835655 A EP 0959876 A	08-09-1998 20-08-1998 01-12-1999
WO 9311749 A	24-06-1993	AT 157864 T AU 3142693 A DE 69222182 D DE 69222182 T DK 617612 T EP 0617612 A ES 2109377 T GR 3025501 T IL 104179 A JP 7504162 T MX 9207390 A NZ 245483 A PT 101132 A, B SG 43179 A ZA 9209789 A	15-09-1997 19-07-1993 16-10-1997 26-02-1998 14-04-1998 05-10-1994 16-01-1998 27-02-1998 20-11-1997 11-05-1995 01-06-1993 21-12-1995 31-03-1994 17-10-1997 23-06-1993
WO 8600802 A	13-02-1986	US 4629621 A AU 573149 B AU 4638885 A CA 1246448 A DE 3586823 A DE 3586823 D DE 3586823 T EP 0190255 A JP 61502759 T US 5082655 A US 4806337 A US 4774074 A US 4744976 A	16-12-1986 26-05-1988 25-02-1986 13-12-1988 17-12-1992 17-12-1992 13-05-1993 13-08-1986 27-11-1986 21-01-1992 21-02-1989 27-09-1988 17-05-1988

THIS PAGE BLANK (USPTO)

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K9/20

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, PAJ
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 618 560 A (BAR-SHALOM, DANIEL ET AL) 8. April 1997 (1997-04-08) Spalte 15; Beispiel 4	1-5, 10-14
E	DE 199 13 606 A (BASF AG) 28. September 2000 (2000-09-28) Spalte 1, Zeile 52 -Spalte 2, Zeile 37	1-6, 10-14
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 199618 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A96, AN 1996-175670 XP002153273 & JP 08 053357 A (FUJI KAGAKU KOGYO KK), 27. Februar 1996 (1996-02-27) Zusammenfassung	1-4, 6, 10-14

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

21. November 2000

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

30/11/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Boulois, D

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 95 22319 A (ABBOTT LAB) 24. August 1995 (1995-08-24) Seite 7 -Seite 8; Beispiel 1 -----	1-6, 10-14
X	DE 197 05 538 C (GOEDECKE AG) 27. August 1998 (1998-08-27) Spalte 4; Beispiel 2 -----	1-4,6, 10-14
X	WO 93 11749 A (WARNER LAMBERT CO) 24. Juni 1993 (1993-06-24) Seite 8 -Seite 9; Beispiel 1 -----	1-6, 10-14
X	WO 86 00802 A (ZETACHRON INC) 13. Februar 1986 (1986-02-13) Seite 16; Beispiel 3 -----	1-6, 10-14
T	HULSMANN S. ET AL: "Melt extrusion. An alternative method for enhancing the dissolution rate of 17.beta.estradiol hemihydrate" EUR. J. OF PHARM. AND BIOPHARM., Bd. 49, Nr. 3, 2000, Seiten 237-242, XP000965152 das ganze Dokument -----	1-14

INTERNATIONALER HERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen... die zur selben Patentfamilie gehören

Internat. als Aktenzeichen

PCT/DE 00/01028

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der V öffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5618560 A	08-04-1997	AT 82138 T	15-11-1992
		AU 3432689 A	16-10-1989
		CN 1037835 A	13-12-1989
		DE 68903499 D	17-12-1992
		DE 68903499 T	03-06-1993
		DK 230990 A	24-09-1990
		WO 8909066 A	05-10-1989
		EP 0406315 A	09-01-1991
		JP 7074163 B	09-08-1995
DE 19913606 A	28-09-2000	WO 0057855 A	05-10-2000
JP 8053357 A	27-02-1996	KEINE	
WO 9522319 A	24-08-1995	EP 0744941 A	04-12-1996
		JP 9509176 T	16-09-1997
		US 6063313 A	16-05-2000
DE 19705538 C	27-08-1998	AU 6619298 A	08-09-1998
		WO 9835655 A	20-08-1998
		EP 0959876 A	01-12-1999
WO 9311749 A	24-06-1993	AT 157864 T	15-09-1997
		AU 3142693 A	19-07-1993
		DE 69222182 D	16-10-1997
		DE 69222182 T	26-02-1998
		DK 617612 T	14-04-1998
		EP 0617612 A	05-10-1994
		ES 2109377 T	16-01-1998
		GR 3025501 T	27-02-1998
		IL 104179 A	20-11-1997
		JP 7504162 T	11-05-1995
		MX 9207390 A	01-06-1993
		NZ 245483 A	21-12-1995
		PT 101132 A, B	31-03-1994
		SG 43179 A	17-10-1997
		ZA 9209789 A	23-06-1993
WO 8600802 A	13-02-1986	US 4629621 A	16-12-1986
		AU 573149 B	26-05-1988
		AU 4638885 A	25-02-1986
		CA 1246448 A	13-12-1988
		DE 3586823 A	17-12-1992
		DE 3586823 D	17-12-1992
		DE 3586823 T	13-05-1993
		EP 0190255 A	13-08-1986
		JP 61502759 T	27-11-1986
		US 5082655 A	21-01-1992
		US 4806337 A	21-02-1989
		US 4774074 A	27-09-1988
		US 4744976 A	17-05-1988

THIS PAGE BLANK (USPTO)